

Modelo de Bula - AstraZeneca

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SELOPRESS ZOK[®]

succinato de metoprolol /
hidroclorotiazida

100/12,5 mg

FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÃO COMERCIALIZADA

Comprimidos de liberação controlada. Via oral. Embalagem com 20 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

succinato de metoprolol (equivalente a tartarato de metoprolol 100 mg)..... 95 mg
(em formulação de liberação controlada)

hidroclorotiazida 12,5 mg
(em formulação de liberação imediata)

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: dióxido de silício, etilcelulose, hiprolose, amido, celulose microcristalina, povidona, estearil fumarato de sódio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido férrico e parafina.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

SELOPRESS ZOK contém 2 ingredientes ativos. O metoprolol reduz a pressão arterial, reduzindo o esforço do coração. A hidroclorotiazida aumenta a quantidade de urina produzida pelos rins, o que também ajuda a reduzir a pressão arterial.

SELOPRESS ZOK é efetivo por pelo menos 24 horas após dose oral única diária.

2. POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

SELOPRESS ZOK é indicado para o controle da pressão alta.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-indicações

Você não deve utilizar **SELOPRESS ZOK** nas seguintes situações:

- Alergia ao metoprolol ou aos seus derivados, à hidroclorotiazida, a qualquer um dos componentes da fórmula, ou à qualquer outro medicamento derivado sulfonamídico.
- Alguns problemas de saúde relacionados ao coração, a circulação de sangue, pulmões, fígado ou rins.
- Algumas reações alérgicas a picadas de inseto, comidas ou outras substâncias.
- Sintomas de baixa taxa de açúcar no sangue, baixa taxa de potássio no sangue, deficiência de sódio no sangue, excesso de cálcio no sangue, excesso de ácido úrico no sangue e interrupção da formação de urina pelo rim.

Advertências

SELOPRESS ZOK deve ser utilizado com cuidado nas seguintes situações:

- Em pacientes diabéticos, com alguns problemas cardíacos, em portadores de feocromocitoma e em pacientes portadores de gota.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

A experiência clínica em crianças é limitada. Deverá ser utilizado nesta faixa etária somente a critério médico.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Precauções

Verifique a sua reação ao medicamento antes de dirigir veículos e operar máquinas, porque, ocasionalmente, podem ocorrer tontura e cansaço.

Interações medicamentosas

- O resultado do tratamento poderá ser alterado se o **SELOPRESS ZOK** for tomado ao mesmo tempo que: antagonistas de cálcio, agentes antiarrítmicos, agentes que bloqueiam gânglios simpáticos, hidralazina, digitálicos, noradrenalina e outros medicamentos como os inibidores da MAO (monoaminoxidase), anestésicos de inalação, antibióticos (rifampicina), antiulceroso (cimetidina), antiinflamatórios (por exemplo: indometacina), antidepressivos (por exemplo: paroxetina, fluoxetina e sertralina), outros betabloqueadores (inclusive colírios), relaxante muscular (tubocurarina), lítio, outras substâncias (por exemplo: álcool, alguns hormônios, indutores ou inibidores enzimáticos e esteróides) e digitálicos glicosídicos.

O álcool, quando utilizado com **SELOPRESS ZOK**, aumenta os níveis de metoprolol no sangue, podendo aumentar os efeitos do medicamento.

Se você estiver tomando clonidina e **SELOPRESS ZOK** ao mesmo tempo, você não deve parar de tomar a clonidina ou **SELOPRESS ZOK** sem consultar o seu médico.

Se você estiver tomando medicamentos para diabetes por via oral, seu médico pode precisar ajustar a dose.

4. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aspecto físico

SELOPRESS ZOK é apresentado na forma de comprimidos redondos, sulcados e de cor amarela.

Características organolépticas

Ver aspecto físico.

Dosagem

Os comprimidos de **SELOPRESS ZOK** devem ser ingeridos com líquidos, de preferência junto com o café da manhã, e não devem ser mastigados ou amassados. **Este medicamento não pode ser mastigado ou esmagado.**

A dose recomendada de **SELOPRESS ZOK** é de 1 comprimido ao dia (dose única diária) por via oral.

Em pacientes que não estão respondendo à dose recomendada pode ser necessário aumentar a dose para 2 comprimidos, uma vez ao dia ou adicionar uma outra medicação como um vasodilatador.

Como usar

SELOPRESS ZOK deve ser utilizado continuamente, a interrupção do tratamento deve ser feita gradualmente, conforme orientação do seu médico.

Se você esquecer de tomar **SELOPRESS ZOK** e ainda estiver faltando 12 horas para a próxima tomada, tome a dose perdida, se você só se lembrar quando estiverem faltando menos de 12 horas para a próxima tomada, tome somente metade da dose prescrita. As próximas doses deverão ser tomadas no horário habitual.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Podem ocorrer as seguintes reações adversas:

- Muito comum: cansaço.
- Comuns: batimentos lentos do coração, alterações posturais na pressão (muito raramente com desmaio), mãos e pés frios, alterações vasculares nas mãos e pés que podem ficar roxos e dolorosos, palpitações, vertigem, dor de cabeça, enjôo, dor abdominal, diarreia, prisão de ventre, dificuldades respiratórias ao esforço, aumento de ácido úrico no sangue, aumento de açúcar no sangue, queda de potássio no sangue e presença de açúcar na urina.
- Incomuns: piora dos sintomas de insuficiência cardíaca, choque cardiogênico em pacientes com infarto agudo do miocárdio, bloqueio cardíaco de primeiro grau, edema, dor no peito, pressão baixa, formigamento, câibras musculares, vômitos, ganho de peso, depressão, dificuldade de concentração, sonolência ou insônia, pesadelos, chiado no peito, erupção cutânea, aumento do suor, perda de apetite, irritação gástrica, cólicas, urticária e sensibilidade à luz.
- Raras: batimentos irregulares do coração, boca seca, alterações de testes da função hepática, nervosismo, ansiedade, impotência/disfunção sexual, rinite, distúrbios da visão, irritação e/ou ressecamento dos olhos, conjuntivite, perda de cabelo, inflamação do pâncreas, diminuição do número de plaquetas no sangue, diminuição do número de leucócitos no sangue, diminuição do número de um tipo de glóbulo branco granulócito no sangue, diminuição grave do número de glóbulos vermelhos no sangue, parada ou retardamento do fluxo de bile nos canais biliares, distúrbios do sono, inflamação de vaso e idiossincrasia.
- Muito raras: gangrena (em pacientes com alterações de circulação periféricas graves pré-existentes), diminuição do número de plaquetas no sangue com aparecimento de hematomas, hepatite, dor nas articulações, fraqueza, amnésia/comprometimento da memória, confusão, alucinações, zumbido, distúrbios do paladar e piora da psoríase.

6. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Tratamento: em caso de ingestão de uma quantidade de medicamento maior do que a prescrita pelo seu médico, você deve contatar imediatamente o médico.

Sintomas: pressão muito baixa, batimentos lentos do coração, batimentos irregulares do coração, insuficiência cardíaca, choque de origem cardíaca, parada cardíaca, chiado no peito, alteração da consciência/coma, enjôo, vômitos e extremidades azuladas.

As primeiras manifestações de superdosagem podem ser observadas em 20 minutos a 2 horas após a ingestão da droga.

7. ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

SELOPRESS ZOK deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

SELOPRESS ZOK contém succinato de metoprolol em formulação de múltiplos grânulos de liberação controlada e hidroclorotiazida presente na massa inerte do comprimido. Cada grânulo é recoberto com uma membrana de polímero que controla a liberação do metoprolol.

Propriedades Farmacodinâmicas

metoprolol

O metoprolol é um bloqueador beta-1 seletivo, isto é, bloqueia os receptores beta-1 em doses muito menores que as necessárias para bloquear os receptores beta-2.

O metoprolol possui um insignificante efeito estabilizador de membrana e não apresenta atividade agonista parcial.

O metoprolol reduz ou inibe o efeito agonista das catecolaminas no coração (as quais são liberadas durante estresse físico e mental). Isto significa que o aumento usual da frequência cardíaca, do débito cardíaco, da contractilidade cardíaca e da pressão arterial, produzido pelo aumento agudo das catecolaminas, é reduzido pelo metoprolol. Durante altos níveis endógenos de adrenalina, o metoprolol interfere muito menos no controle da pressão arterial do que os betabloqueadores não-seletivos.

Quando necessário, pode-se administrar metoprolol em associação com um agonista beta-2 em pacientes com sintomas de doença pulmonar obstrutiva. Quando administrado junto com um agonista beta-2, o metoprolol, nas doses terapêuticas, interfere menos na broncodilatação causada pelo agonista beta-2 do que os betabloqueadores não-seletivos.

O metoprolol interfere menos na liberação de insulina e no metabolismo dos carboidratos do que os betabloqueadores não-seletivos. Interfere muito menos na resposta cardiovascular para hipoglicemia do que os betabloqueadores não-seletivos.

Estudos de curto prazo demonstraram que o metoprolol pode causar um discreto aumento nos triglicérides e uma redução nos ácidos graxos livres no sangue. Em alguns casos, foi observada uma pequena redução na fração de lipoproteínas de alta densidade (HDL), embora em uma proporção menor do que a observada após a administração de betabloqueadores não-seletivos. Entretanto, foi demonstrada uma redução significativa nos níveis séricos totais de colesterol após o tratamento com o metoprolol em um estudo realizado durante vários anos.

A qualidade de vida é mantida inalterada ou é melhorada durante o tratamento com metoprolol.

Foi observada uma melhora na qualidade de vida após tratamento com metoprolol em pacientes após infarto do miocárdio.

Efeito na hipertensão

O metoprolol reduz a pressão arterial elevada tanto em pacientes na posição supina quanto na ortostática. Pode ser observado aumento na resistência periférica após a instituição do tratamento com metoprolol, mas com curta duração (poucas horas) e clinicamente insignificante. Durante tratamento a longo prazo, a resistência periférica total pode ser reduzida, devido a reversão da hipertrofia na resistência arterial dos vasos. Também foi demonstrado que o tratamento anti-hipertensivo a longo prazo com o metoprolol reduz a hipertrofia ventricular esquerda e melhora a função diastólica ventricular esquerda e o enchimento ventricular esquerdo.

Em homens com hipertensão arterial leve a moderada, o metoprolol tem demonstrado reduzir o risco de morte por doença cardiovascular, principalmente devido ao risco reduzido de morte cardiovascular súbita, reduzir o risco de infarto do miocárdio fatal e não-fatal e de acidente vascular cerebral.

hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida inibe a reabsorção ativa de sódio, principalmente nos túbulos distais renais e promove a excreção de sódio, cloreto e água. A excreção renal de potássio e magnésio aumenta de maneira dose-dependente, mas por outro lado o cálcio é reabsorvido em uma maior extensão. Uma dose de 12,5 mg de hidroclorotiazida tem demonstrado ser suficiente na obtenção da diurese. A hidroclorotiazida reduz o débito cardíaco, diminui o volume plasmático e o fluido extracelular. Durante terapia de longa duração, a resistência periférica é reduzida.

SELOPRESS ZOK

A hidroclorotiazida na dose de 12,5 mg tem demonstrado um efeito anti-hipertensivo aditivo quando administrada com 100 mg de metoprolol.

O metoprolol contrabalança o aumento da renina e a redução de potássio sérico que ocorrem durante o tratamento com diuréticos.

O metoprolol em formulação de liberação controlada (SeloZok) proporciona um perfil constante de concentração plasmática no tempo e efeito bloqueador beta-1 durante 24 horas, o mesmo foi observado com a associação metoprolol e hidroclorotiazida (**SELOPRESS ZOK**).

Devido à inexistência de picos pronunciados na concentração plasmática, a seletividade clínica aos receptores beta-1 é aumentada com metoprolol em formulação de liberação controlada, quando comparada às formulações de comprimidos convencionais de bloqueadores beta-1 seletivos. Além disso, o risco potencial de reações adversas relacionadas aos picos de concentração plasmática, tais como, bradicardia e fadiga nas pernas, é reduzido.

Propriedades Farmacocinéticas

metoprolol

Absorção e distribuição

O succinato de metoprolol é completamente absorvido após administração oral. Devido ao extenso metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade sistêmica do metoprolol em uma dose única oral é de, aproximadamente, 50%. A biodisponibilidade da preparação de liberação controlada é reduzida em aproximadamente 20-30% quando comparada com o comprimido convencional. Entretanto, isto demonstrou não ter significância para a eficácia clínica, uma vez que a área sob a curva de efeito (AUEC) para a frequência cardíaca é a mesma que para comprimidos convencionais. A ligação do metoprolol às proteínas plasmáticas é

baixa, aproximadamente 5-10%.

Metabolismo e eliminação

O metoprolol sofre metabolismo oxidativo no fígado primariamente pela isoenzima CYP2D6. Três principais metabólitos foram identificados, entretanto nenhum deles tem efeito betabloqueador de importância clínica.

Via de regra, mais de 95% da dose oral pode ser recuperada na urina. Aproximadamente 5% da dose administrada é excretada na urina como droga inalterada, podendo aumentar para até 30% em casos isolados. A meia-vida de eliminação do metoprolol no plasma é em média de 3,5 horas (extremos: 1 e 9 horas). Entretanto, as características da liberação controlada proporcionam concentrações plasmáticas constantes e eficazes por 24 horas com a administração única diária. A taxa de depuração total é de aproximadamente 1 l/min.

Os pacientes idosos não apresentam alterações significativas na farmacocinética do metoprolol em comparação com pessoas jovens.

A biodisponibilidade sistêmica e a eliminação do metoprolol não são alteradas em pacientes com função renal reduzida. Entretanto, a excreção dos metabólitos é reduzida. Foi observado um acúmulo significativo dos metabólitos em pacientes com uma taxa de filtração glomerular inferior a 5 ml/min. Esse acúmulo de metabólitos, entretanto, não aumenta o efeito betabloqueador.

A farmacocinética do metoprolol é pouco afetada pela diminuição da função hepática. Entretanto, em pacientes com cirrose hepática grave e derivação portacava, a biodisponibilidade do metoprolol pode aumentar e a depuração total pode ser reduzida. Os pacientes com anastomose portacava apresentaram uma depuração total de aproximadamente 0,3 l/min e valores da área sob a curva de concentração plasmática vs. tempo (AUC) até 6 vezes maiores que em indivíduos saudáveis.

hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal com biodisponibilidade de aproximadamente 60-80%.

A hidroclorotiazida não é metabolizada e é excretada quase que integralmente como droga inalterada pelos rins. A hidroclorotiazida é eliminada do plasma de uma maneira bifásica com uma meia-vida de eliminação de 9-14 horas.

SELOPRESS ZOK

Não foi encontrada interação farmacocinética entre metoprolol e hidroclorotiazida, quando administrados em combinação como forma convencional ou de liberação controlada.

O comprimido desintegra-se rapidamente após a ingestão, dispersando os grânulos ao longo do trato gastrointestinal, os quais vão liberando o metoprolol continuamente por cerca de 20 horas. A meia-vida de eliminação do metoprolol é, em média, de 3,5 horas. Assim, uma concentração plasmática constante de metoprolol é alcançada com intervalo de administração de 24 horas. A velocidade de liberação é independente de fatores fisiológicos, tais como, pH, alimentos e peristaltismo.

A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida após a desintegração do comprimido. O perfil de concentração plasmática é similar ao de outras preparações de liberação imediata, com um pico plasmático alcançado após aproximadamente 2 horas.

Dados de segurança pré-clínica

Não foi encontrado nenhum dado relevante.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo de 8 semanas, aberto e multicêntrico, foram avaliados 14964 pacientes portadores de hipertensão com relação à eficácia e tolerabilidade de **SELOPRESS ZOK** no tratamento desses pacientes. No final do estudo, 92,2% dos pacientes atingiram o objetivo do estudo, com uma redução significativa da pressão sistólica e diastólica média após 8 semanas. Esse efeito ocorreu independentemente da idade, sexo, peso, tipo de hipertensão e doenças concomitantes (Hildemann SK *et al.* Clin Drug Invest 2002; 22(11): 719-29).

3. INDICAÇÕES

Hipertensão arterial.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

SELOPRESS ZOK é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade ao metoprolol ou aos seus derivados, à hidroclorotiazida ou à qualquer outra droga derivada sulfonamídica e aos outros componentes da fórmula.

metoprolol

Bloqueio atrioventricular de grau II ou de grau III, insuficiência cardíaca não compensada instável (edema pulmonar, hipoperfusão ou hipotensão) e pacientes com terapia inotrópica contínua ou intermitente agindo através de agonista do receptor beta, síndrome do nó sino-atrial, choque cardiogênico, bradicardia sinusal clinicamente relevante, arteriopatía periférica grave.

O metoprolol não deve ser administrado em pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio enquanto a frequência cardíaca for < 45 batimentos/minuto, o intervalo PQ for > 0,24 segundos ou a pressão sistólica for < 100 mmHg.

hidroclorotiazida

Insuficiência renal ou hepática graves.

Hipocalcemia e hiponatremia resistentes à terapia de reposição.

Hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

Anúria.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Modo de Usar

SELOPRESS ZOK deve ser administrado em dose única diária por via oral, com líquido, de preferência junto com o café da manhã.

Este medicamento não pode ser mastigado ou esmagado.

Cuidados de conservação depois de aberto

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

6. POSOLOGIA

A dose recomendada de **SELOPRESS ZOK** é de uma dose única diária por via oral.

Hipertensão

A dosagem recomendada é 1 comprimido de **SELOPRESS ZOK** uma vez ao dia. Em pacientes que não estão respondendo à dose recomendada pode ser necessário aumentar a dose para 2 comprimidos uma vez ao dia ou adicionar um vasodilatador.

Crianças: há experiência limitada do tratamento de crianças com **SELOPRESS ZOK**.

Insuficiência hepática: **SELOPRESS ZOK** não deve ser administrado à pacientes com insuficiência hepática grave porque a hidroclorotiazida é contra-indicada nesses pacientes.

Insuficiência renal: **SELOPRESS ZOK** deve ser descontinuado se a insuficiência renal for evidente.

Idosos: não é necessário ajuste de dose.

Cada comprimido de **SELOPRESS ZOK** contendo succinato de metoprolol 95 mg equivale a tartarato de metoprolol 100 mg.

Se o paciente esquecer de tomar uma dose de **SELOPRESS ZOK** e ainda estiver faltando 12 horas para a próxima tomada, deve-se tomar a dose perdida, se o paciente só se lembrar quando estiver faltando menos de 12 horas para a próxima tomada, deve tomar somente metade da dose prescrita. As próximas doses deverão ser tomadas no horário habitual.

7. ADVERTÊNCIAS

Não se deve realizar administração intravenosa de antagonistas de cálcio do tipo verapamil em pacientes tratados com betabloqueadores.

Pacientes com doenças broncoespáticas, em geral, não devem receber betabloqueadores. Porém, devido à sua relativa seletividade beta-1, succinato de metoprolol pode ser usado com cautela em pacientes com doença broncoespática que não respondem ou não toleraram tratamento com outros anti-hipertensivos.

Geralmente, quando estiver tratando pacientes com asma, deve-se administrar terapia concomitante com agonista beta-2 (comprimidos e/ou aerossol). Pode haver necessidade de ajuste da dose do agonista beta-2 (aumento) quando o tratamento com **SELOPRESS ZOK** é iniciado.

O succinato de metoprolol deve ser usado com cautela em pacientes diabéticos. Betabloqueadores podem mascarar taquicardia ocorrendo com hipoglicemia, mas outras manifestações como vertigem e sudorese podem não ser significativamente afetadas. Durante o tratamento com metoprolol, há menor risco de interferência com o metabolismo de carboidratos ou de mascarar a hipoglicemia do que com betabloqueadores não-seletivos.

Pacientes com insuficiência cardíaca devem ter a descompensação tratada antes e durante o tratamento com **SELOPRESS ZOK**.

A estimulação simpática é um componente vital de suporte da função circulatória em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e os betabloqueadores possuem o risco potencial de depressão da contractilidade do miocárdio, podendo precipitar uma insuficiência cardíaca mais severa. Em pacientes hipertensos e com angina que têm insuficiência cardíaca congestiva controlada por digitálicos e diuréticos, succinato de metoprolol deve ser administrado com cautela. Tanto digitálicos, quanto succinato de metoprolol diminuem a condução A-V. Muito raramente, uma alteração preexistente da condução A-V de grau moderado pode ser agravada (levando, possivelmente, a bloqueio A-V).

O uso de betabloqueadores por um período de tempo prolongado, pode, em alguns casos, levar à insuficiência cardíaca. Nos primeiros sinais ou sintomas de iminência de insuficiência cardíaca, os pacientes devem ser totalmente digitalizados e/ou receber diuréticos. A resposta deve ser atentamente observada. Se a insuficiência cardíaca persistir, o tratamento com succinato de metoprolol deve ser suspenso.

Se os pacientes desenvolverem crescente bradicardia, deve-se reduzir a dose de **SELOPRESS ZOK** ou suspender a medicação gradualmente.

SELOPRESS ZOK pode precipitar ou agravar os sintomas de arteriopatia periférica, devendo ser usado com cautela nestas condições.

Se utilizado em pacientes com feocromocitoma, deve-se administrar concomitantemente um alfa-bloqueador.

A necessidade ou desejo de retirar a terapia betabloqueadora antes de cirurgias maiores é controversa, a habilidade prejudicada do coração para responder a estímulos adrenérgicos reflexos pode aumentar os riscos de anestesia geral e procedimentos cirúrgicos.

O succinato de metoprolol, como outros betabloqueadores, é um inibidor competitivo de agonistas de beta-receptores e seus efeitos podem ser revertidos pela administração destes agentes, por exemplo, dobutamina ou isoproterenol. Entretanto, estes pacientes podem ser sujeitos a hipotensão severa prolongada. Dificuldade em reiniciar e manter os batimentos cardíacos tem sido também relatada com betabloqueadores.

Antes de cirurgias, o anestesta deve ser informado de que o paciente está tomando **SELOPRESS ZOK**. Não é recomendado interromper o tratamento com betabloqueador em pacientes que serão submetidos a cirurgia.

A suspensão abrupta da medicação é perigosa, especialmente em pacientes de alto risco e, portanto, não deve ser realizada. Após a interrupção abrupta da terapia com certos agentes bloqueadores, têm ocorrido exacerbações de angina pectoris e, em alguns casos, infarto do miocárdio.

Se houver a necessidade de descontinuar o tratamento com succinato de metoprolol, recomenda-se que seja feito de forma gradual, em um período mínimo de 2 semanas, em que a dose é reduzida pela metade, a cada redução, até a etapa final em que a dose de 25 mg é reduzida à metade. Esta redução gradual da dose pode ser realizada apenas pela administração de comprimidos de succinato de metoprolol (SeloZok). A dose final deve ser administrada, no mínimo, por 4 dias antes da descontinuação. Se a angina piorar muito ou se desenvolver uma insuficiência coronariana aguda, a administração de **SELOPRESS ZOK** deve ser imediatamente reiniciada, pelo menos temporariamente, e devem ser tomadas outras medidas apropriadas para o controle da angina instável. Sabendo-se que a doença da artéria coronária é comum e pode não estar diagnosticada, aconselha-se que o tratamento não seja interrompido abruptamente. Se ocorrerem quaisquer sintomas, recomenda-se a diminuição da velocidade de retirada.

A retirada abrupta de betabloqueadores pode agravar a insuficiência cardíaca crônica e também aumentar o risco de infarto do miocárdio e morte súbita.

Em pacientes utilizando betabloqueadores, o choque anafilático manifesta-se com maior intensidade.

O bloqueio beta-adrenérgico pode mascarar certos sinais clínicos de hipertireoidismo (ex.: taquicardia). Pacientes suspeitos de apresentarem tireotoxicoses devem ser controlados cuidadosamente para evitar interrupção abrupta do bloqueio beta, o que pode precipitar uma descompensação do quadro.

Foi demonstrado que uma combinação de 100 mg de metoprolol e 12,5 mg de hidroclorotiazida não interfere no balanço de potássio. Entretanto, alguns pacientes podem apresentar distúrbios no balanço hídrico e eletrolítico com doses maiores de hidroclorotiazida. Os pacientes devem observar os sinais clínicos de distúrbio hidroeletrólítico, isto é, hiponatremia, alcalose hipoclorêmica e hipocalêmica. Os sinais e sintomas de advertência são: boca seca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, confusão, câibras, dor muscular, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia, náuseas e vômitos. A hipocalemia pode causar arritmia cardíaca e pode exacerbar a resposta tóxica ao efeito dos digitálicos (ex.: aumento da irritabilidade ventricular).

Terapia com tiazidas em altas doses pode causar hiperuricemia e até mesmo precipitar a gota. O diabetes latente pode se manifestar durante terapia com tiazidas.

Os diuréticos, em altas doses, podem precipitar a azotemia em pacientes com doença renal. Os efeitos acumulativos da hidroclorotiazida podem se desenvolver em pacientes com função renal prejudicada. Se a insuficiência renal tornar-se evidente, **SELOPRESS ZOK** deve ser descontinuado.

Interferências com exames laboratoriais: o uso de **SELOPRESS ZOK** pode apresentar níveis séricos elevados das transaminases, fosfatase alcalina e lactato desidrogenase (DHL).

Para informações referentes a ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática grave e insuficiência renal, ver item Posologia.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: deve-se avaliar

a reação dos pacientes ao medicamento antes de dirigir veículos e operar máquinas, porque, ocasionalmente, podem ocorrer vertigem ou fadiga.

Uso durante a gravidez e lactação:

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Como a hidroclorotiazida não é recomendada durante a gravidez e lactação, **SELOPRESS ZOK** não deve ser utilizado, a menos que absolutamente necessário.

metoprolol

O metoprolol não deve ser administrado durante a gravidez e lactação, a menos que seu uso seja considerado essencial. Os betabloqueadores podem causar efeitos adversos, como por exemplo, bradicardia no feto, no recém-nascido e em crianças sob aleitamento materno.

O metoprolol é excretado no leite materno em quantidades muito pequenas e o efeito betabloqueador na criança é insignificante quando a mãe é tratada com as doses terapêuticas.

hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida pode, como qualquer outro diurético tiazídico, reduzir o volume plasmático bem como a circulação sanguínea útero-placentária. Durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, o uso de hidroclorotiazida é aplicável somente por razões imperativas.

A hidroclorotiazida passa para o leite materno e deve-se considerar a interrupção da medicação ou da amamentação ou substituição pela monoterapia com o metoprolol.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Ver item Posologia.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

metoprolol

O metoprolol é um substrato metabólico para o citocromo P450 isoenzima CYP2D6. Drogas que atuam como substâncias indutoras e inibidoras enzimáticas podem exercer uma influência nos níveis plasmáticos do metoprolol. Os níveis plasmáticos do metoprolol podem ser aumentados pela co-administração de compostos metabolizados pela CYP2D6, ex.: antiarrítmicos, anti-histamínicos, antagonistas dos receptores de histamina-2, antidepressivos, antipsicóticos e inibidores da COX-2. A concentração plasmática do metoprolol é diminuída pela rifampicina e pode ser aumentada pelo álcool e hidralazina.

Recomenda-se cuidado especial quando associar **SELOPRESS ZOK** a bloqueadores ganglionares simpáticos, inibidores da MAO (monoaminoxidase) ou outros betabloqueadores (ex.: colírio).

Se o tratamento concomitante com clonidina for descontinuado, a medicação betabloqueadora deve ser retirada vários dias antes da clonidina.

Pode ocorrer aumento dos efeitos negativos sobre o inotropismo e cronotropismo quando metoprolol for administrado junto com antagonistas do cálcio (particularmente do tipo verapamil e diltiazem).

Em pacientes tratados com betabloqueadores não devem receber administração intravenosa de antagonistas de cálcio do tipo verapamil.

Os betabloqueadores podem aumentar os efeitos negativos sobre o inotropismo e o dromotropismo cardíacos de antiarrítmicos (do tipo da quinidina e amiodarona).

A associação de digitálicos glicosídicos e betabloqueadores pode aumentar o tempo de condução atrioventricular e podem induzir bradicardia.

Em pacientes recebendo terapia com betabloqueador, os anestésicos inalatórios aumentam o efeito cardiodepressor.

O tratamento concomitante com indometacina ou outros fármacos inibidores da prostaglandina sintetase pode diminuir o efeito anti-hipertensivo dos betabloqueadores.

Sob certas condições, quando a epinefrina é administrada em pacientes tratados com betabloqueadores, os betabloqueadores cardioseletivos interferem em menor grau com o controle da pressão sanguínea que os não-seletivos.

Pode ser necessário um ajuste da dose de hipoglicemiantes orais em pacientes sob tratamento com betabloqueadores.

O succinato de metoprolol pode reduzir a taxa de depuração plasmática de outras drogas (ex.: lidocaína).

Drogas depletoras das catecolaminas (ex.: reserpina), proporcionam um efeito aditivo quando usadas junto a agentes betabloqueadores.

hidroclorotiazida

Em geral, as interações abaixo listadas são relevantes somente em doses de hidroclorotiazida maiores que a contida em **SELOPRESS ZOK**:

- hipocalemia que pode sensibilizar ou exagerar a resposta do coração aos efeitos tóxicos dos digitálicos (ex.: aumento da irritabilidade ventricular).
- pode ocorrer hipocalemia durante o uso concomitante de esteróides ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).
- a necessidade de insulina pelos diabéticos pode ser aumentada, diminuída ou inalterada.
- as tiazidas podem diminuir a responsividade arterial à norepinefrina, mas não o suficiente para impedir a eficiência do agente pressor para o uso terapêutico.

As tiazidas podem aumentar a responsividade à tubocurarina e diminuir a depuração renal de lítio, aumentando assim, o risco da toxicidade por lítio.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

SELOPRESS ZOK é bem tolerado e as reações adversas têm sido, geralmente, leves e reversíveis. Os eventos a seguir têm sido relatados como eventos adversos em estudos clínicos ou em uso de rotina. Em muitos casos, não foi estabelecida uma relação com o tratamento com metoprolol, hidroclorotiazida ou metoprolol + hidroclorotiazida.

As seguintes definições de frequência são usadas: muito comum ($\geq 10\%$), comum (1 - 9,9%), incomum (0,1 - 0,9%), rara (0,01 - 0,09%) e muito rara ($<0,01\%$).

metoprolol

Sistema Cardiovascular

Comum: bradicardia, alterações posturais (muito raramente com síncope), mãos e pés frios, fenômeno de Raynaud e palpitações.

Incomum: deterioração dos sintomas de insuficiência cardíaca, choque cardiogênico em pacientes com infarto agudo do miocárdio*, bloqueio cardíaco de primeiro grau, edema e dor precordial.

Rara: alterações na condução cardíaca, hipotensão e arritmias cardíacas.

Muito rara: gangrena, em pacientes com alterações circulatórias periféricas graves preexistente.

* Excesso de frequência de 0,4% comparado com placebo em um estudo com 46000 pacientes quando a frequência de choque cardiogênico foi de 2,3% no grupo metoprolol e 1,9% no grupo placebo no subgrupo de pacientes com menor índice de risco de choque. O índice de risco de choque foi baseado no risco absoluto em cada paciente individualmente derivado da idade, sexo, *time delay*, classe Killip, pressão sanguínea, frequência cardíaca, anormalidades no ECG e histórico de hipertensão prévia. O grupo de pacientes com menor índice de risco de choque corresponde aos pacientes nos quais metoprolol é recomendado para o uso em infarto do miocárdio.

Sistema Nervoso Central

Muito comum: fadiga.

Comum: vertigem e cefaléia.

Incomum: parestesia e câibras musculares.

Sistema Gastrointestinal

Comum: náusea, dor abdominal, diarreia e constipação.

Incomum: vômitos.

Rara: boca seca.

Sistema Hematológico

Muito rara: trombocitopenia, agranulocitose e púrpura trombocitopênica.

Sistema Hepático

Rara: alterações de testes da função hepática.

Muito rara: hepatite.

Metabolismo

Incomum: ganho de peso.

Músculo-esquelético

Muito rara: artralgia e astenia.

Efeitos Psiquiátricos

Incomum: depressão, dificuldade de concentração, sonolência ou insônia e pesadelos.

Rara: nervosismo, ansiedade e impotência/disfunção sexual.

Muito rara: amnésia/comprometimento da memória, confusão e alucinações.

Sistema Respiratório

Comum: dispnéia de esforço.

Incomum: broncoespasmo.

Rara: rinite.

Órgãos dos Sentidos

Rara: distúrbios da visão, irritação e/ou ressecamento dos olhos e conjuntivite.

Muito rara: zumbido e distúrbios do paladar.

Pele

Incomum: exantema (na forma de urticária psoriasiforme e lesões cutâneas distróficas) e sudorese aumentada.

Rara: perda de cabelo.

Muito rara: reações de fotossensibilidade e agravamento da psoríase.

hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é geralmente bem tolerada nas doses utilizadas na associação. Os possíveis efeitos indesejáveis em altas doses também estão listados.

Sistema Cardiovascular

Incomum: hipotensão ortostática que pode ser potencializada por álcool.

Sistema Nervoso Central

Comum: cefaléia, vertigem e tontura.

Rara: parestesia.

Sistema Gastrointestinal

Incomum: anorexia, irritação gástrica, náusea, vômito, cólicas, diarreia e constipação.

Rara: pancreatite.

Sistema Hematológico

Rara: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose e anemia aplástica.

Sistema Hepático

Rara: colestase intra-hepática ou icterícia.

Metabolismo

Comum: hiperuricemia, hiperglicemia, glicosúria e hipocalcemia.

Efeitos Psiquiátricos

Rara: distúrbios do sono, impotência e depressão.

Pele

Incomum: urticária, exantema e fotossensibilidade.

Rara: vasculite necrozante.

Geral

Rara: idiossincrasia.

11. SUPERDOSE

Sintomas

metoprolol

A superdosagem com metoprolol pode ocasionar hipotensão grave, bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, parada cardíaca, broncoespasmo, alteração da consciência/coma, náusea, vômitos e cianose.

A ingestão concomitante de álcool, anti-hipertensivos, quinidina ou barbitúricos pode agravar as condições do paciente.

As primeiras manifestações de superdosagem podem ser observadas em 20 minutos a 2 horas após a ingestão da droga.

hidroclorotiazida

Na superdosagem por hidroclorotiazida, o fato mais relevante é a perda aguda de líquido e eletrólitos. Os seguintes sintomas também podem ser observados: vertigem, sedação/alteração da consciência, hipotensão e câibras musculares.

Tratamento

Carvão ativado e, se necessário, lavagem gástrica. Na presença de hipotensão grave, bradicardia e insuficiência cardíaca iminente, recomenda-se a administração de um agonista beta-1 até que se obtenha o efeito desejado. Quando um agonista beta-1 não estiver disponível, pode-se administrar dopamina ou sulfato de atropina i.v. para bloquear o nervo vago. Se o efeito não for satisfatório, pode-se administrar outros agentes simpatomiméticos, tais como, dobutamina ou norepinefrina.

Pode-se também administrar glucagon na dose de 1-10 mg. Pode ser necessário o uso de marcapasso.

Para combater o broncoespasmo, pode-se administrar um agonista beta-2 i.v..

Deve-se observar que as doses dos fármacos (antídotos) necessárias para o tratamento da superdosagem do bloqueio beta são muito maiores que as doses terapêuticas normalmente recomendadas. Isto ocorre porque os receptores beta estão ocupados pelo betabloqueador. Pode ser indicado um expansor de volume e eletrólitos intravenosos.

12. ARMAZENAGEM



Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

IV) DIZERES LEGAIS

ANVISA/MS - 1.1618.0072.002-8

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Fabricado por: AstraZeneca AB - Södertälje - Suécia

Importado e embalado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Indústria Brasileira

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

Logo do SAC: 0800-0145578

CDS 04/06

Outubro/06